



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69470 UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljadt 10 02 1986

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 H 5/02 // A 23 L 1/236

(21) Patentihakemus — Patentansökning	803959
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.12.80
(23) Alkupaivä — Giltighetsdag	18.12.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	19.06.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	18.12.79
21.07.80 Englanti-England(GB) 7943495, 8023819 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Tate & Lyle Public Limited Comapny, Sugar Quay, Lower Thames Street, London EC3R 6DQ, Englanti-England(GB)

(72) Michael Ralph Jenner, Pangbourne, Oxfordshire,
David Waite, Reading, Berkshire, Englanti-England(GB)

(74) Forssén & Salomaa Oy

(54) Kiteinen 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksi-galaktosakkaroosi -
Kristallisk 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxi-galaktosackaros

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uutta kiteistä 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksi-galaktosakkaroosia (TGS), joka esiintyy orto-rombisena vedettömänä muotona ja pentahydraattina, jotka molemmat ovat vähemmän hygroskooppisia kuin amorfinen TGS. Kiteet saadaan ympätystä vesiliuoksesta, yli 38°C:ssa vedettömänä muotona; alle 38°C:ssa pentahydraattina. Kiteinen TGS on useita satoja kertoja makeampi kuin sakkaroosi ja siten käyttökelpoinen makeutusaineena.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ny kristallinisk 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxi-galaktosackaros (TGS), som förekommer i ortorombisk vattenfri form och som pentahydrat, vilka båda är mindre hygroskopiska än amorf TGS. Kristallerna erhålls ur ympad vattenlösning, vid över 38°C i vattenfri form; vid under 38°C som pentahydrat. Kristallinisk TGS är flera hundra gånger sötare än sackaros och således användbar som sötningsmedel.

Kiteinen 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksi-galaktosakkaroosi
 Kristallisk 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxi-galaktosackaros

Tämä keksintö koskee hiilihydraatti-makeutusainetta 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksi-galaktosakkaroosia uudessa muodossa.

- 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosi, joka tunnetaan myös täsmällisemmällä nimellä 1,6-dikloori-1,6-dideoxi- β -D-fruktofuranosyyli-4-kloori-4-deoksi- α -D-galaktopyranosidi, ja josta jäljempänä käytetään lyhennettä TGS, on tehokas makeutusaine. Sen käyttö ja sitä sisältävät koostumukset on esitetty patenttijulkaisussa GB 1 543 167. Itse yhdisteestä ilmoittivat ensimmäisinä Fairclough, Hough ja Richardson julkaisussa Carbohydrate Research, 40 (1975), 285-298, jossa se kuvataan siirapiksi; mutta siihen liittyvänä ei mainittu makeutta. Yhdiste on saatavissa reaktiosarjalla, jossa sakkaroosi trityloidaan asemissa 6,1' ja 6' ja asetyloidaan jäljelläolevissa viidessä asemassa. Trityyliryhmät poistetaan sitten, jolloin samanaikaisesti asetyyliryhmä siirtyy 4-hydroksiryhmästä 6-hydroksiryhmään. Näin saatu 4,1',6'-triolin penta-asetatti kloorataan sitten käyttäen sulfuryylikloridia ja deasetyloidaan TGS:ksi. Tällä tavalla saatu tuote on amorfista ja hygroskooppista ja se voidaan pakastekuvata vesiliuoksesta, jolloin saadaan amorfinen aine höytyväisenä valkeana jauheena, joka sisältää noin 4 paino-% vettä. Tämän TGS:n muodon hygroskooppinen luonne merkitsee sitä, että se täytyy pitää tiukasti suljetuissa astioissa, jotta estettäisiin sen turmeltuminen tahmeaksi massaksi kosteissa olosuhteissa. Luonnollisesti tämä ominaisuus tekee amorfisesta TGS:sta vaikeasti käytettävän kaupallisesti ja kotitaloudessa, paakkuuntumisen jne. vuoksi. TGS:a on valmistettu useita vuosia, mutta tähän mennessä ei ole ollut mahdollista ratkaista tätä ongelmaa.

- Olemme nyt havainneet, että voidaan valmistaa TGS:n kiteisiä muotoja, jotka näyttävät olevan selvästi vähemmän hygroskooppisia kuin amorfinen muoto.

Kiteytyminen saatiin ensin aikaan ympäällä väkevöity TGS:n vesi-

liuos (10 g 5 ml:ssa) isomorfisella kiteisellä aineella, joka oli saatu käsittelemällä TGS:n vesiliuosta ioninvaihtohartsilla. Liuosta oli käsitelty Amberlite (tavaramerkki) IRA 35:n ja IRC 72:n (heikkoja anionin- ja kationinvaihtohartseja) seoksella natrium- ja kloridi-ionien poistamiseksi. Vesifaasista saatiin TGS:a siirappina sisältävä jae. Toinen jae saatiin eluoimalla hartsi metanolilla ja tämä aine kiteytyi. Tätä ei-makeaa, kiteistä ainetta käytettiin kidealkioina TGS:n väkevöidyn vesiliuoksen ymppäämiseen. Tämän kiteisen, ei-makean aineen täsmällinen luonne ei ole tiedossamme, mutta se on mahdollisesti TGS:sta johdettu anhydrosokeri. Kaikki seuraavat kiteytykset aikaansaatiin käyttäen kiteistä TGS:a itseään kidealkioina.

Tuote, joka saatiin kiteyttämällä vedestä huoneen lämpötilassa, usean tunnin kuluessa, oli TGS:n puhdas kiteinen muoto, sulamispiste $36,5^{\circ}\text{C}$, joka sisälsi noin 20 paino-% vettä (likimääräisesti 5,5 moolia vettä/mooli). Amorfisen aineen kiteyttäminen vedestä 60°C :ssa antoi tulokseksi toisen puhtaan kiteisen muodon, joka oli oleellisesti vedetön sisältäen 0,3-0,4 paino-% vettä (likimääräisesti 0,07-0,09 moolia vettä/mooli), sp. 130°C . Kiteytettäessä amorfinen aine kuivaamattomasta metanolista 20°C :ssa saatiin vielä yksi muoto, jälleen puhtaina kiteinä, sp. 120°C , sisältäen 2,3 paino-% vettä (likimääräisesti 0,5 moolia vettä/mooli) ja likimääräisesti 0,4% metanolia.

Käyrä, joka kuvaa TGS:n liukoisuuden veteen riippuvuutta lämpötilasta, on esitetty liitteenä olevassa piirroksessa 1. Yksinäinen epäjatkuvuuskohta käyrässä noin 38°C :ssa viittaa siihen, että tosiasiaassa on olemassa vain kaksi TGS:n muotoa, jotka voidaan saada kiteyttämällä vedestä. Olemme havainneet, että nämä ovat pentahydraatti, joka saadaan kiteyttämällä lämpötiloissa alle noin 38°C , ja vedetön muoto, joka saadaan kiteyttämällä lämpötiloissa yli noin 38°C , edullisesti yli 60°C , esim. noin $70-80^{\circ}\text{C}$. Pentahydraatti voidaan kuivata vakuumissa sen kideveden osittaiseksi poistamiseksi, jolloin saadaan erilaisia alempia hydraatteja, mutta nämä näyttävät koostuvan pikenminkin vain pentahydraattirakenteesta, josta osa vedestä on poistunut, kuin omista itsenäisistä muodoista.

Esilläolevan keksinnön mukaisesti tarjotaan siten kiteinen 4,1',6'-

- trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosi, erityisesti kiteinen vedetön 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosi ja myös sen kiteinen pentahydraatti, so. 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosi-pentahydraatti ($C_{12}H_{19}O_8Cl_3 \cdot 5H_2O$). Tarjotaan myös
- 5 menetelmä valmistaa kiteistä 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosia jäähdyttämällä ympättyä, kyllästettyä 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosin vesiliuosta ja keräämällä kiteytynyt aines.
- 10 Esilläolevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sama makeusaste kuin amorfisella TGS:lla ja niiden lisäetuna on huomattavasti vähäisempi hygroskooppisuus, mahdollistaen siten helpomman käsittelyn ja
- 15 formuloinnin. Erityisesti vedetön muoto on hyvin pysyvä kosteissa olosuhteissa. Sorptioisotermit vedettömälle kiteiselle muodolle ja amorfiselle muodolle osoittavat, että kiteisen muodon adsorboima kosteus on hyvin paljon vähäisempi kuin amorfisen muodon, joka nopeasti nesteytyy korkeissa kosteuksissa. Vedetön kiteinen muoto on tosiasia
- 20 hämmästyttävän yhdenmukainen kiteisen sakkaroosin kanssa adsorptioominaisuuksiltaan, kuten voidaan nähdä liitteenä olevasta kuviosta 2, joka esittää vesipitoisuuden riippuvuutta suhteellisesta tasapainokosteudesta 21°C:ssa, mitattuna NOVA-SINA equi-HYDROSCOPE kosteuden
- mittauslaitteella; TGS:n kiteiselle vedettömälle muodolle, sakkaroosille ja amorfiselle TGS:lle (nousevat käyrät). Vedettömän TGS:n ja sakkaroosin läheinen yhdenmukaisuus on aivan ilmeinen, kun taas amorf
- 25 finen muoto on erittäin hygroskooppinen, erityisesti kosteudessa yli 70%. Pentahydraatille ei voitu saada vastaavaa käyrää, sillä aine menetti vettä alhaisessa kosteudessa ja nesteytyi nopeasti korkeammassa kosteuksissa, tehden siten mittauksen mahdottomaksi.
- 30 Vedettömällä kiteisellä muodolla on miellyttävä ortorombinen, neulainen kiderakenne. Liitteenä oleva kuvio 3 on röntgenkristallografiisiin tietoihin perustuva esitys yksikkökopista. Rakenne ei sisällä sopivia paikkoja vedelle ja aineessa olevat pienet vesimäärät ovat mahdollisesti adsorboituneet kiteiden pinnoille.
- 35 Seuraava taulukko sisältää paikkaparametrit (atomien koordinaatit), jotka johdettiin vedettömän kiteisen TGS:n röntgenkristallografialla.

TAULUKKO

Atomien koordinaatit ($\times 10^4$), sulkeissa
arvioidut standardipoikkeamat.

	atomi	x	y	z
5	C-1	3183(3)	7374(5)	1797(9)
	C-2	3020(4)	7831(5)	3692(9)
	C-3	3718(4)	8265(5)	4581(9)
	C-4	4106(3)	9097(5)	3345(10)
	C-5	4236(4)	8566(5)	1481(10)
10	C-6	4575(4)	9337(6)	83(10)
	O-1	3635(2)	6403(3)	2060(6)
	O-2	2683(3)	7034(4)	4839(8)
	O-3	3543(3)	8701(4)	6333(7)
	C1-4	3561(1)	10338(1)	3106(3)
15	O-5	3552(2)	8166(3)	712(6)
	O-6	4782(3)	8691(4)	-1490(7)
	C-1'	3567(4)	5937(5)	-1160(9)
	C-2'	3569(4)	5510(5)	827(9)
	C-3'	2929(3)	4700(5)	1311(9)
20	C-4'	3300(4)	3741(5)	2262(10)
	C-5'	4078(4)	3745(5)	1470(10)
	O-2'	4236(2)	4905(3)	1152(7)
	O-3'	2407(3)	5277(4)	2410(8)
	O-4'	2960(3)	2700(4)	1939(8)
25	C-6'	4626(4)	3242(6)	2788(11)
	C1-1'	3643(1)	4812(2)	-2727(3)
	C1-6'	5548(1)	3304(2)	1922(3)

Kidetiedot ovat:

Ortorombinen, avaruusryhmitys $P2_12_12_1$ (kts. International Tables For X-Ray Crystallography, Kynoch Press, 1965);

5 $a = 18,21(1)$, $b = 7,36(1)$, $c = 12,04(1) \text{ \AA}$

Liukoisuuskäyrän kaltevuus, kuvio 1, osoittaa, että vedettömien ki-
teiden muodostumiseen tarvittavalla lämpötila-alueella, so. yli noin
38°C, on TGS:n talteensaantiaste uudelleenkiteytyksessä erittäin hy-
vä. Niinpä esimerkiksi kyllästetyssä liuoksessa on 75°C:ssa kiinto-
10 ainepitoisuus noin 73%, kun taas 40°C:ssa kyllästetty kiintoaine-
pitoisuus on noin 39%. Ottaaksemme käytännön esimerkin: 100 g:n näyte
kyllästettyä liuosta 75°C:ssa sisältää 27 g vettä ja 73 g TGS:a. Kun
tämä näyte jäähdytetään 40°C:een, jää 27 g vettä, mutta liuoksesn,
15 jonka kiintoainepitoisuus on 39% ja vesipitoisuus 61%. Liuos sisäl-
tää näin ollen 17,26 g TGS:a, 55,74 g:n TGS:a kiteytyttyä (saanto
76,35%). TGS voidaan siis kiteyttää hyvällä saannolla vedestä yli
40°C:ssa.

20 Vaihtoehtoisesti, pentahydraatti voidaan saada kiteyttämällä vedestä
alle 38°C:ssa. Esimerkiksi, ekstrapoloimalla kuviosta 1, kyllästetty
liuos 35°C:ssa sisältää noin 36% TGS:a, kun taas 10°C:ssa pitoisuus
on vain noin 16% TGS:a, joten kiteytys tuottaa noin 66% TGS:sta ki-
teisenä pentahydraattina.

25

TGS:n kiteisistä muodoista sekä vedetön että pentahydraatti omaavat
saman makeusasteen kuin amorfinen muoto. Niinpä esimerkiksi makuraa-
dit ovat osoittaneet, että TGS on useita satoja kertoja makeampaa
kuin sakkaroosi. Tarkka luku riippuu sen sakkaroosiliuoksen väkevyy-
30 desä, johon TGS-liuosta vertaillaan vastaavan makeuden määrittämi-
seksi. Seuraavat luvut ovat tyypillisiä:

sakkarroosin väkevyys	TGS:n makeuskerroin
4%	667
7%	500
10%	450

5

Kiteistä TGS:a voidaan siten käyttää kaikenlaisten ainesten makeuttamiseen, joihin kuuluvat nautittavat koostumukset (so. ravinnoksi tarkoitettut) ja suussa käytettävät koostumukset (so. tarkoitettut käytettäviksi suussa nielemättä, esim. suuvedet). Se voidaan koostaa erityisesti kiinteänä koostumuksena yhdessä syötäväksi kelpaavan kantoaineen, laimentimen tai inertin kantoaineen kanssa (esim. makeutustableteissa jne.) tai ruoka-aine- tai juomatiivisteen kanssa (esim. kuiva koostumus laimennettavaksi vedellä ruoka-aineen, soseen tai juoman muodostamiseksi).

15

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä edelleen. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina; Amberlite on rek. tavaramerkki.

Esimerkki 1

20

TGS saatiin Fairclough et al. (op. cit.) menetelmällä. 50 g:n annos liuotettuna kuumaan asetoniin käsiteltiin kromatografisesti piigeelikononissa (600 g), eluoiitiin dikloorimetaanilla (1 litra) ja gradientteluoiitiin dikloorimetaani/asetonilla (yhteensä 20 litraa), jolloin saatiin tuote, joka ohutkerroskromatografiassa antoi vain yhden täplän. 60 g:n lisäannos käsiteltiin samalla tavoin, jolloin saatiin yhteensä 90 g tuotetta. Tämä aines liuotettiin veteen (pitoisuuteen 10%) ja käsiteltiin noin 100 g:lla Amberlite IRA 35:n ja IRC 72 hart sien 50:50 seosta, tunnin ajan sekoittaen. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin TGS:n saamiseksi (noin 33 g). Hartsi eluoiitiin sitten metanolilla (4 x 500 ml) ja metanoli väkevöitiin, jolloin saatiin 55 g ei-makeaa ainesta, joka kiteytyi. Pieni näyte tätä ainesta lisättiin sen jälkeen kidealkioina kyllästettyyn TGS:n vesiliuokseen noin 30°C:ssa. Liuos jäähdytettiin ja kiteinen TGS poistettiin suodattamalla. Kiteiden havaittiin olevan TGS:n pentahydraattia, sp. 36,5°C.

35

Tuntemattomat kiteet olivat siten ilmeisesti isomorfisia TGS:n kanssa.

- 5 Muutama TGS:n pentahydraatin kiteistä käytettiin kuuman, kyllästetyn TGS:n vesiliuoksen (noin 60°C) ympäätämiseen ja tästä saatiin jäädytettäessä kiteistä vedetöntä TGS:a, sp. 130°C .

Esimerkki 2

- 10 Fairclough et al. (op. cit.) menetelmällä saatua TGS-penta-asettaattia (2,1 kg) deasetyloitiin käsittelemällä natriummetoksidin metanoli-liuoksella, jolloin saatiin TGS:a siirappina (n. 1360 g), joka liuotettiin veteen (n. 10%) ja suodatettiin puuhiilen läpi. Suodos väkevöitiin siirapiksi ja liuotettiin uudelleen veteen noin 65 paino-%
- 15 pitoisuuteen. Liuos kuumennettiin ja ympättiin noin $65-70^{\circ}\text{C}$:ssa autenttisella näytteellä kiteistä TGS:a (vedetöntä). Liuos jäädytettiin 40°C :een ja sitten edelleen noin ympäristön lämpötilaan. Eroittunut kiteinen aine poistettiin suodattamalla.
- 20 Saanto oli 710 g. Emäliuokset kuumennettiin, väkevöitiin, ympättiin uudelleen ja jäädytettiin, jolloin saatiin lisää 255 g. Kolmas kiteytys antoi edelleen 77,5 g, tuottaen kokonaissaannoksi 1042,5 g (76,6%) puhdasta TGS:a vedettöminä kiteinä, sp. 130°C , joilla oli edellä ilmoitetut röntgenkristallografiset parametrit.

Patenttivaatimukset

1. Kiteinen 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosi,
t u n n e t t u siitä, että se on olennaisesti vedetön.

5 2. Kiteinen olennaisesti vedetön 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksi-
galaktosakkaroosi, t u n n e t t u siitä, että se on ortorombisten
kiteiden muodossa, joilla kiteillä on avaruusryhmitys $P2_12_12_1$ ja liki-
määräisesti seuraavat mitat omaava yksikkökoppi: $a = 18,21(1)$,
 $b = 7,36(1)$, $c = 12,04(1)$ Å, ja jotka sulavat noin 130°C :ssa.

10 3. Menetelmä valmistaa kiteistä olennaisesti vedetöntä 4,1',6'-
trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosia, t u n n e t t u siitä,
että 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosin ympättyä,
kyllästettyä vesiliuosta jäädytetään noin 38°C :n ylittävään lämpötilaan
ja kiteytynyt aines kerätään.

15 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
että 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosin liuos on
kyllästetty yli 60°C :ssa.

Patentkrav

1. Kristallisk 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxigalaktosackaros, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är väsentligt vattenfri.
2. Kristallisk väsentligen vattenfri 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxi-
5 galaktosackaros, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av ortorombiska kristaller, vilka kristaller har rymdgrupperingen $P2_1^2 2_1^2$ och en enhetskopp med ungefär följande mått: $a = 18,21(1)$, $b = 7,36(1)$, $c = 12,04(1)$ Å, och som smälter vid ungefär 130°C .
- 10 3. Förfarande för framställning av väsentligen vattenfri kristallisk 4,1',6'-triklor-4,1',6'- trideoxigalaktosackaros, k ä n n e t e c k n a t därav, att den ympade och mättade vattenlösningen av 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxigalaktosackaros avkyls till en temperatur som överskrider ca 38°C och det kristalliserade ämnet uppsamlas.
- 15 4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningen av 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxigalaktosackaros är mättad i en temperatur över 60°C .

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—

69470

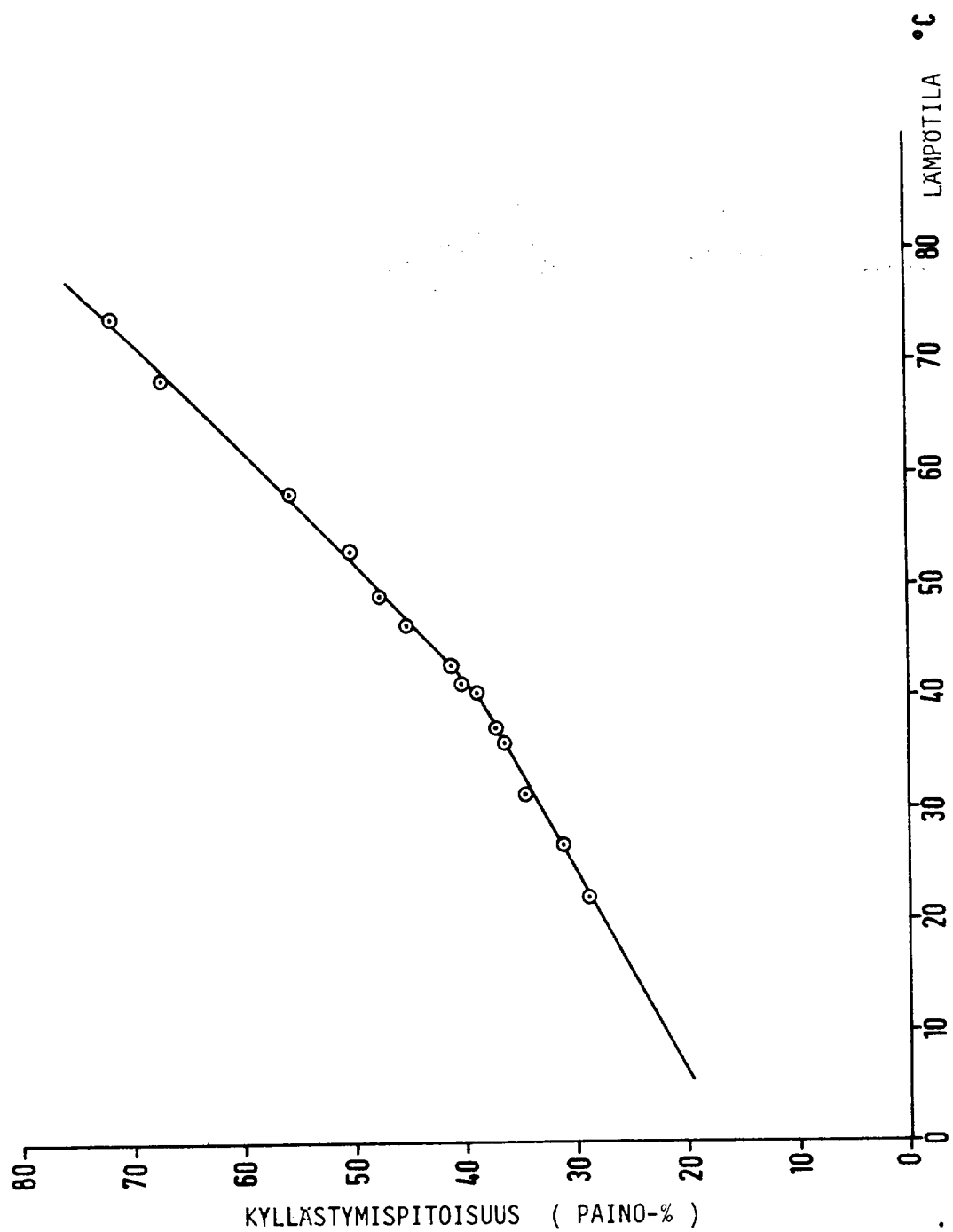


FIG.1.

69470

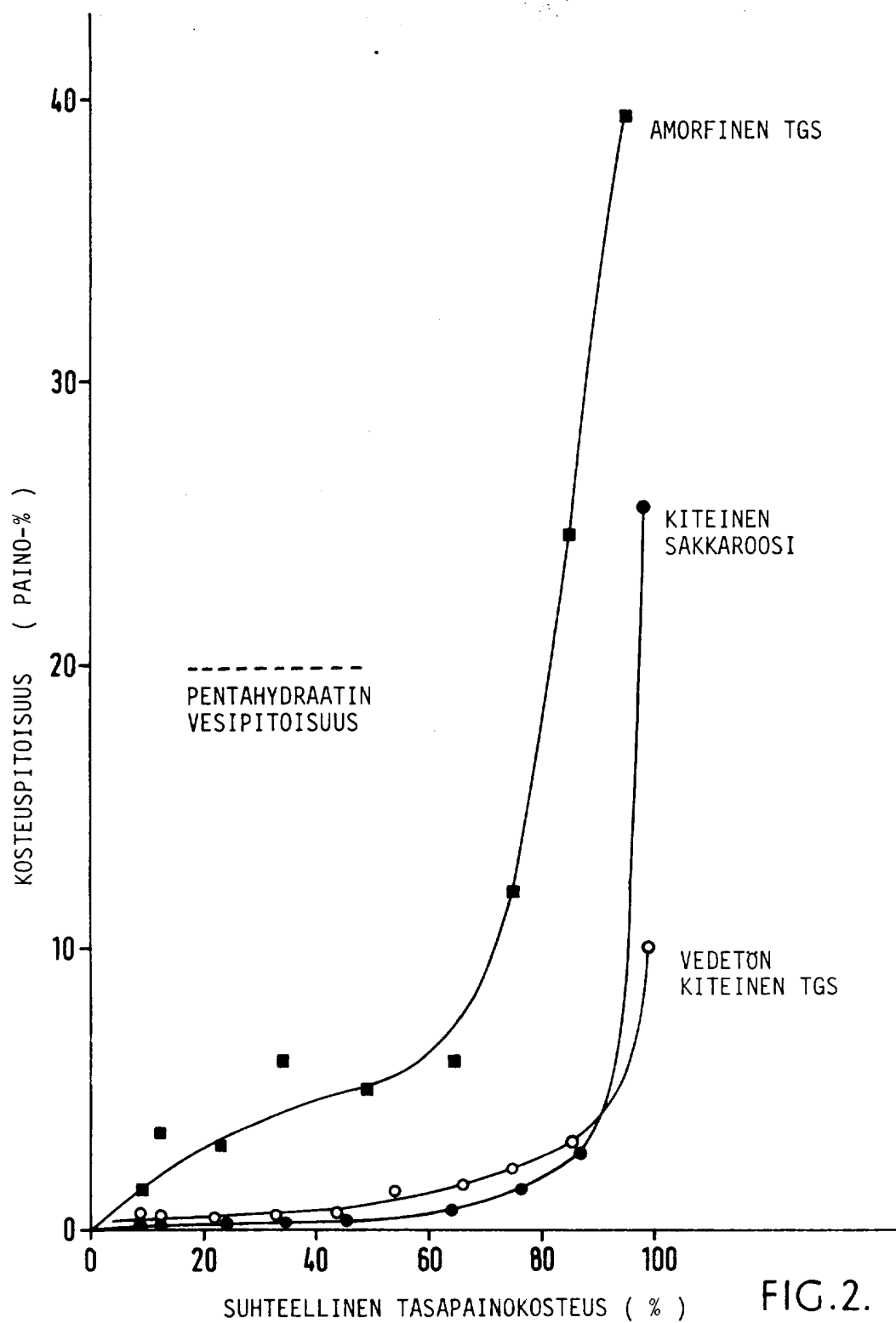


FIG.2.

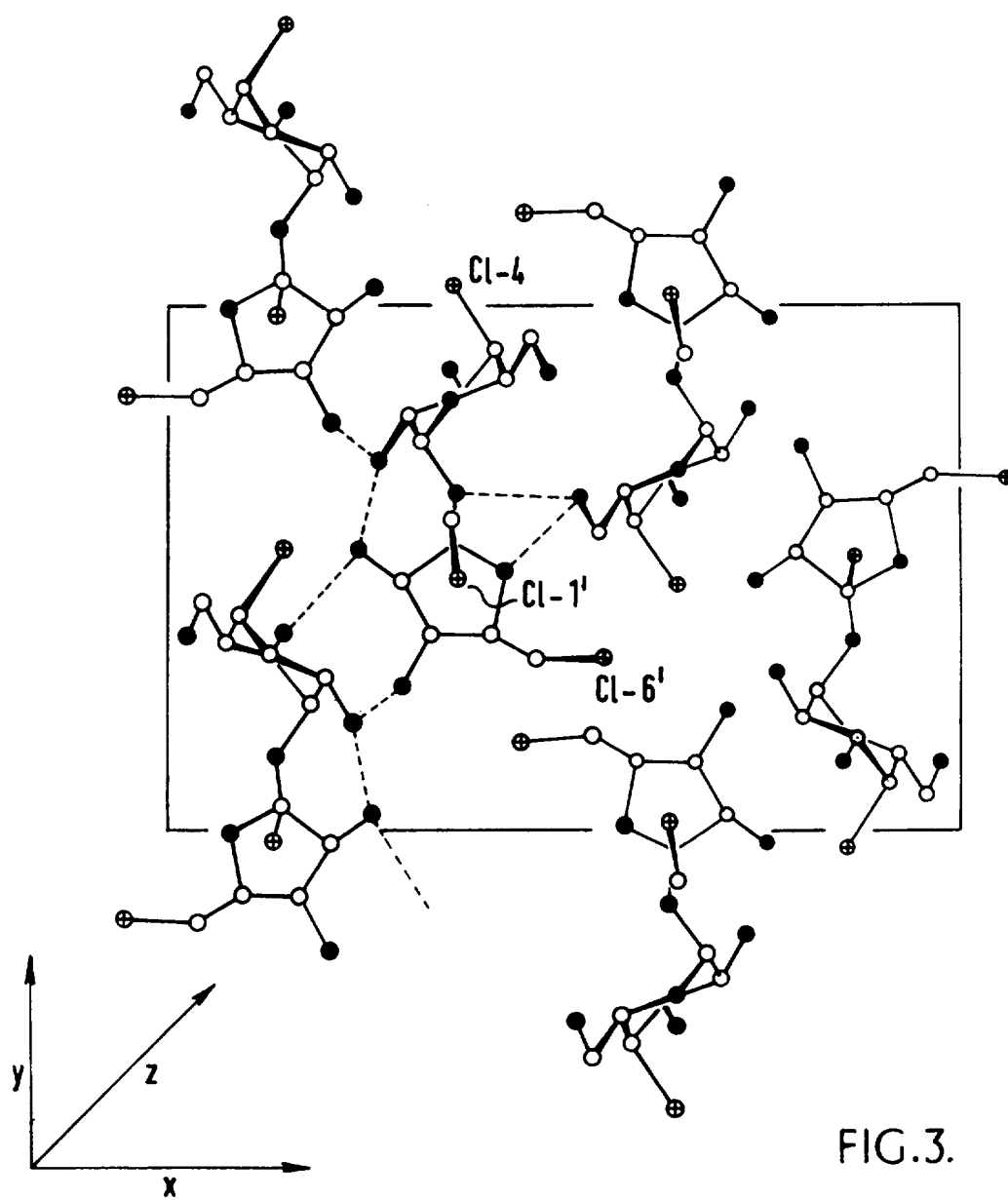


FIG.3.